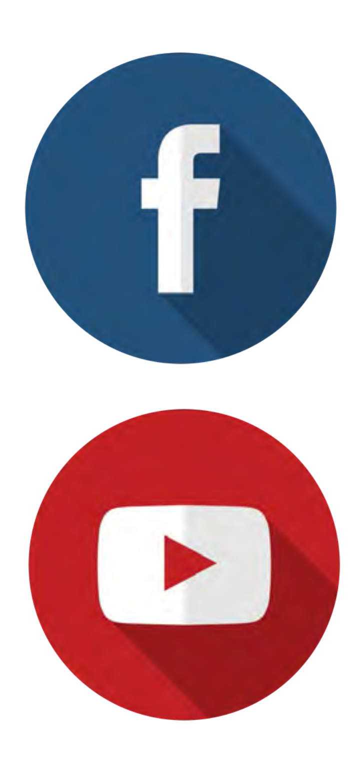
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







FACULTÉ DE MÉDECINE DE TLEMCEN
Département de Médecine

3ème Année de Médecine
2016 - 2017
Module d'Immunologie Générale (P319)

Le système du Complément

Pr MEDDOUR . Y

Service d'Immunologie
Hôpital Central de l'Armée

PLAN

I. Introduction
II. Les protéines du complément
III. Mécanismes d'activation du complément
- La voie classique
- La voie alterne
-La voie des lectines
- Le complexe d'attaque membranaire
IV. Régulation
V. Conséquences biologiques de l'activation du complément
VI. Exploration du système du complément

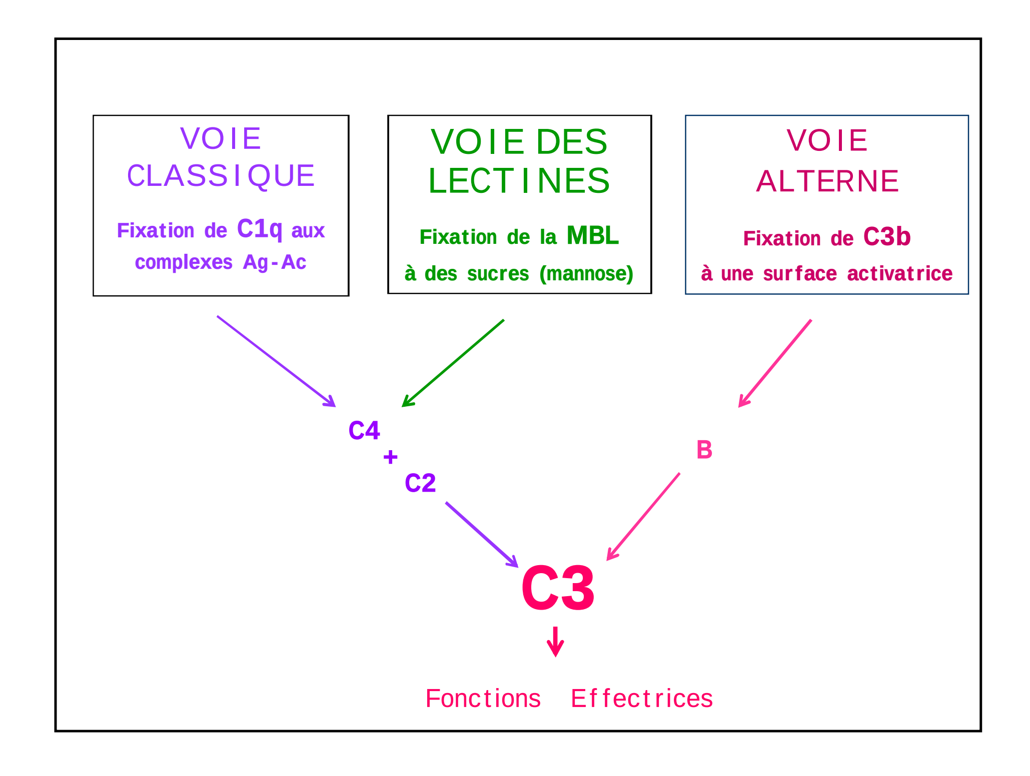
I. INTRODUCTION

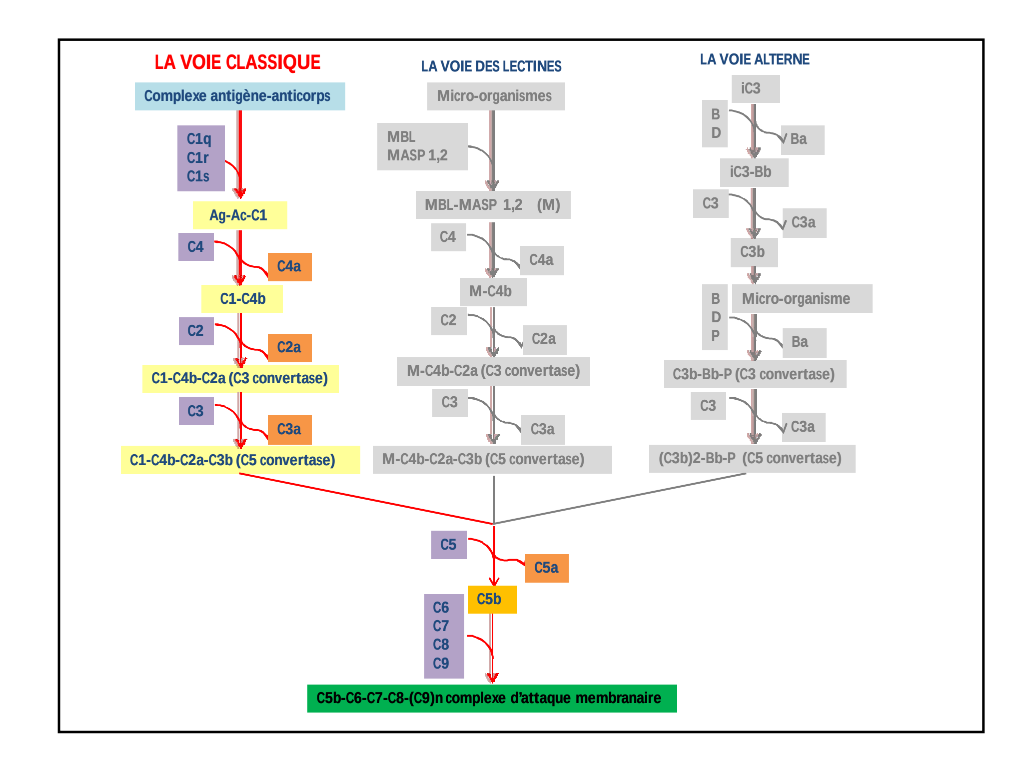
- La notion de **complément**, appelé également **système complémentaire**, a été mise en évidence, il ya plus de cent ans, dans un contexte de recherche de facteurs circulants pouvant expliquer la résistance à divers agents infectieux.
- **1898 :** Jules BORDET montre que la lyse des globules rouges ou de bactéries nécessite la conjonction de **deux facteurs** du sérum :
  - Un **Thermorésistant** apparaissant après immunisation;
  - un **Thermosensible** présent dans le sérum avant immunisation dénommé d'abord **alexine** puis **complément**.

  L'activité bactéricide de l'agent thermorésistant ne pouvait s'exprimer qu'en présence de cet agent thermosensible qui serait en quelque sorte de complément à cette activité.
- Il s'agit un ensemble biologique complexe regroupant plus :
  - d'une **quarantaine de protéines**
  - qui constitue un des éléments du **système humoral**
  - intervenant dans la **défense non spécifique** contre **les agents infectieux**.

  L'activation en cascade d'une partie de ses composants a un triple résultat :
  - lésions irréversibles des membranes cellulaires
  - apparition des produits biologiquement actifs dans l'inflammation
  - stimulation du processus de coagulation.

II. LES DIFFERENTS COMPOSANTS DU COMPLEMENT


VOIE CLASSIQUE
Fixation de C1q aux complexes Ag-Ac
VOIE DES LECTINES
Fixation de la MBL à des sucres (mannose)
VOIE ALTERNE
Fixation de C3b à une surface activatrice
C4
+
C2
B
C3
Fonctions Effectrices


LA VOIE CLASSIQUE
Complexe antigène-anticorps
C1q
C1r
C1s
Ag-Ac-C1
C4
C4a
C1-C4b
C2
C2a
C1-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
C1-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE DES LECTINES
Micro-organismes
MBL
MASP 1,2
MBL-MASP 1,2 (M)
C4
C4a
M-C4b
C2
C2a
M-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
M-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE ALTERNE
iC3
B
D
Ba
iC3-Bb
C3
C3a
C3b
B
D
P
Micro-organisme
Ba
C3b-Bb-P (C3 convertase)
C3
C3a
(C3b)2-Bb-P (C5 convertase)
C5
C5a
C5b
C6
C7
C8
C9
C5b-C6-C7-C8-(C9)n complexe d'attaque membranaire

Dénomination :

- Certains sont désignés numériquement de **C1 à C9 (**selon l'ordre de découverte).
- D'autres sont désignés par des lettres capitales :
  Properdine : **P**, Facteur B : **B**, Facteur D : **D**.
- Les protéines de régulation sont symbolisées par des lettres majuscules ou des abréviations :
  Facteur I : **I**,
  Facteur H : **H**.
  Decay Accelerating Factor : **DAF**.
  Membrane Co-factor Protein : **MCP**
- Les récepteurs du complément sont désignés soit :
  - selon la nature de leurs ligands : **Récepteur de C5a**,
  - selon un système de numérotation : **CR1 à CR4** (Complement Receptor)
  - selon le système de CD :
    CD35 = CR1,
    CD55 = DAF,
    CD46 = MCP ...

Composants du complément

- Protéines ou glycoprotéines de PM variant entre 70 KD à 600 KD :
  - Soit retrouvées **libres dans le plasma** : cas de la majorité des composants → 10 % de globulines sériques,
  - Soit **localisées à la surface des cellules**.
- Sur le plan fonctionnel il s'agit soit de **protéines d'activation** soit de **protéines de régulation** :

Voie	Activation	Régulation
Voie classique	C1, C4, C2, C3	C1 inh, C4Bp
Voie alterne	C3, B, D, P	H, I
Voie des lectines	MBL, MASP1, MASP2	C1ihn, C4Bp
Complexe lytique	C5, C6, C7, C8, C9	Vitronectine Clusterine HRF (CD59)

- Le chauffage à 56°c pendant 30 min détruit le C1, C2 et B.

Les fonctions biologiques sont dues aux fragments de dégradation (dégradation = activation = consommation)

Les protéines sériques sont toutes à leur état **inactif** sauf le facteur B.

L'activation du système du complément : se déroule **en cascade** :

- La protéine passe d'un état inactif à un état actif
- Le 1er composant acquiert une activité protéolytique, il clive le 2ème composant en deux fragments dont un acquiert une activité protéolytique spécifique pour le composant suivant....

- Les fragments de clivage sont désignés par des lettres minuscules (exemple **C3a, C3b**)
  - le plus petit, souvent appelé ..**a**, action à distance sur l'activation et le chimiotactisme ~~des ph~~agocytes.
  - le plus gros, souvent appelé ..**b**, action enzymatique locale

Les fragment ayant une activité enzymatique sont indiqués par une barre au dessus (exemple : C4b2a)

Biosynthèse des protéines du complément

- Synthèse assurée par 4 types cellulaires :

Lieu de synthèse	Composants
Hépatocytes	C3, C6, C8, C9, B, C1inh
Macrophages-monocytes	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7,C8, C9, C1inh B, D,P ,I, H
Cellules épithéliales : ➢ Foie ➢ Intestin grêle ➢ Thymus ➢ Tractus urogénital	C1q, C1r, C1s
Fibroblastes	C4, C3

- Taux de **renouvellement élevé** : demi-vie = 24 à 48 heures.
  Le complément a donc une **synthèse rapide** qui reflète une **consommation permanente**.

III. MECANISMES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT

- Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques.

- Trois voies d'activation :
  - **Classique ;**
  - **Alterne ;**
  - **Des lectines (de découverte récente).**

- Ces trois voies se distinguent au niveau de leur initiation.

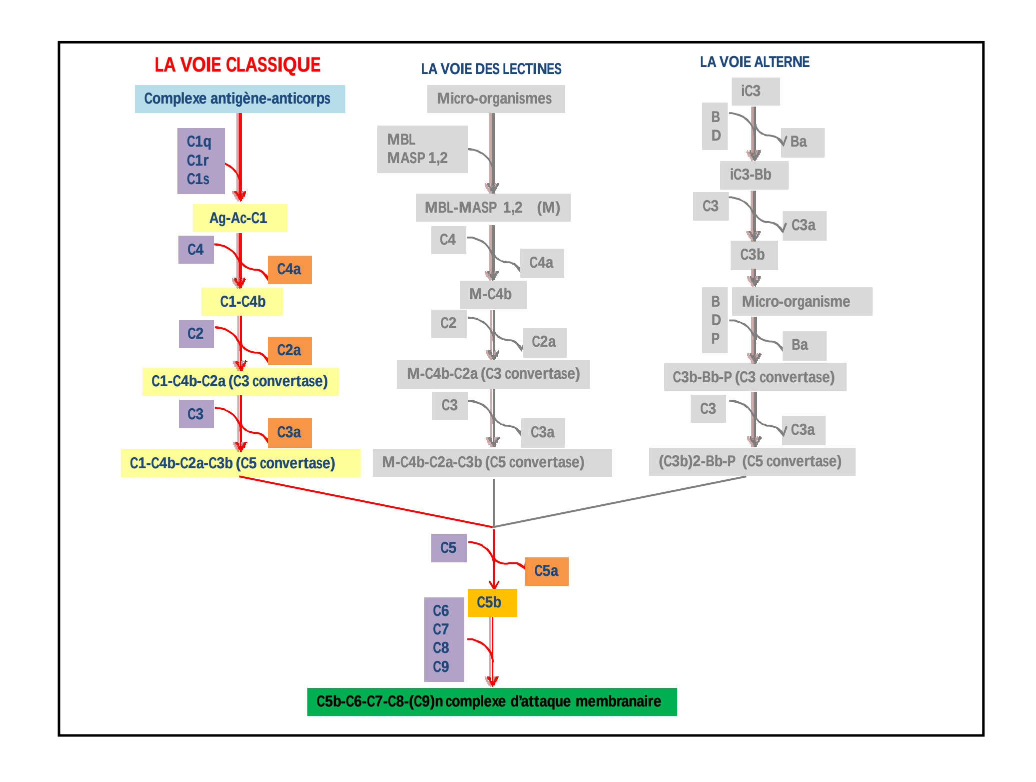
- Elles convergent vers un point commun → **le C3** pour aboutir à un tronc commun terminal (C5-C9) appelé **complexe d'attaque membranaire (MAC).**

VOIE CLASSIQUE	VOIE DES LECTINES	VOIE ALTERNE
Fixation de **C1q** aux complexes Ag-Ac	Fixation de la **MBL** à des sucres (mannose)	Fixation de **C3b** à une surface activatrice

C4 + C2 → **C3** ← B

C3 ↓

Fonctions Effectrices



1. La voie classique

Initiateurs

La voie classique du complément est initiée par :

- Les complexes **antigène-anticorps** : seules les **IgM et les IgG 1,2,3** sont capables de stimuler le complément par la voie classique.
- Certains agents pathogènes (certaines bactéries gram- et certains virus) ;
- Autres structures :
  - L'ADN ;
  - La protéine C réactive ;
  - La β amyloïde ;
  - Les corps apoptotiques.

1. La voie classique

Mécanisme d'activation de la voie classique

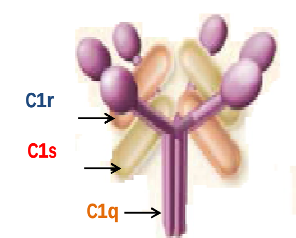
a. Activation du C1

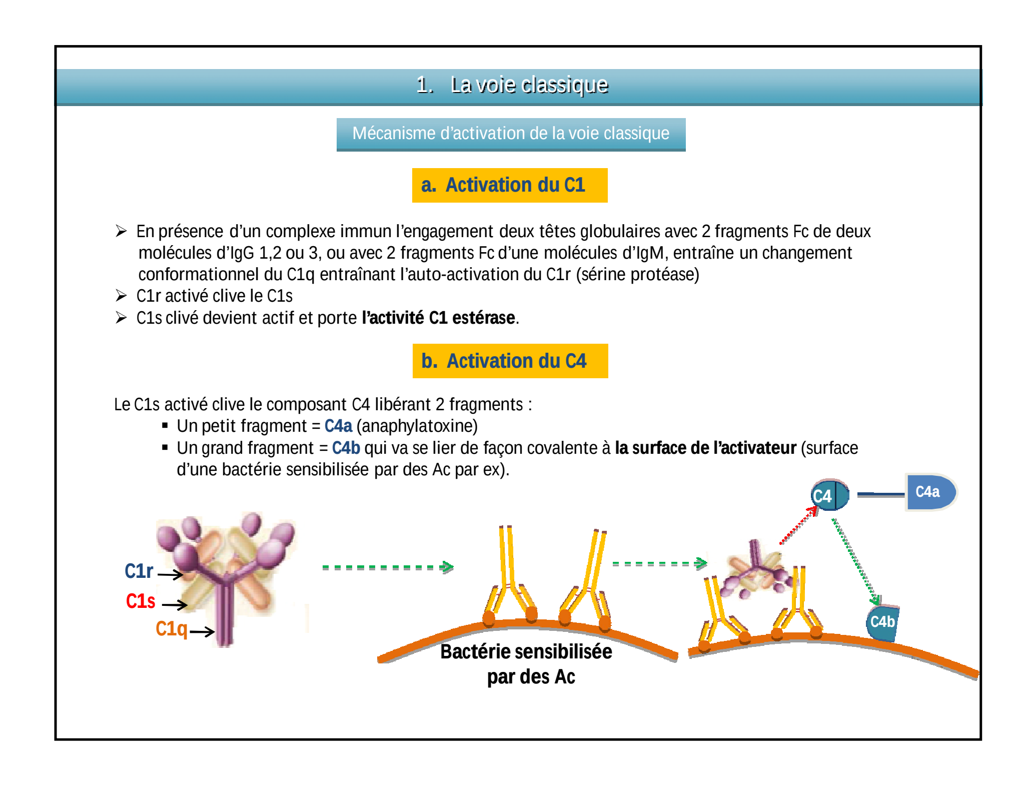
Le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique : (C1r-C1s)2 + C1q.

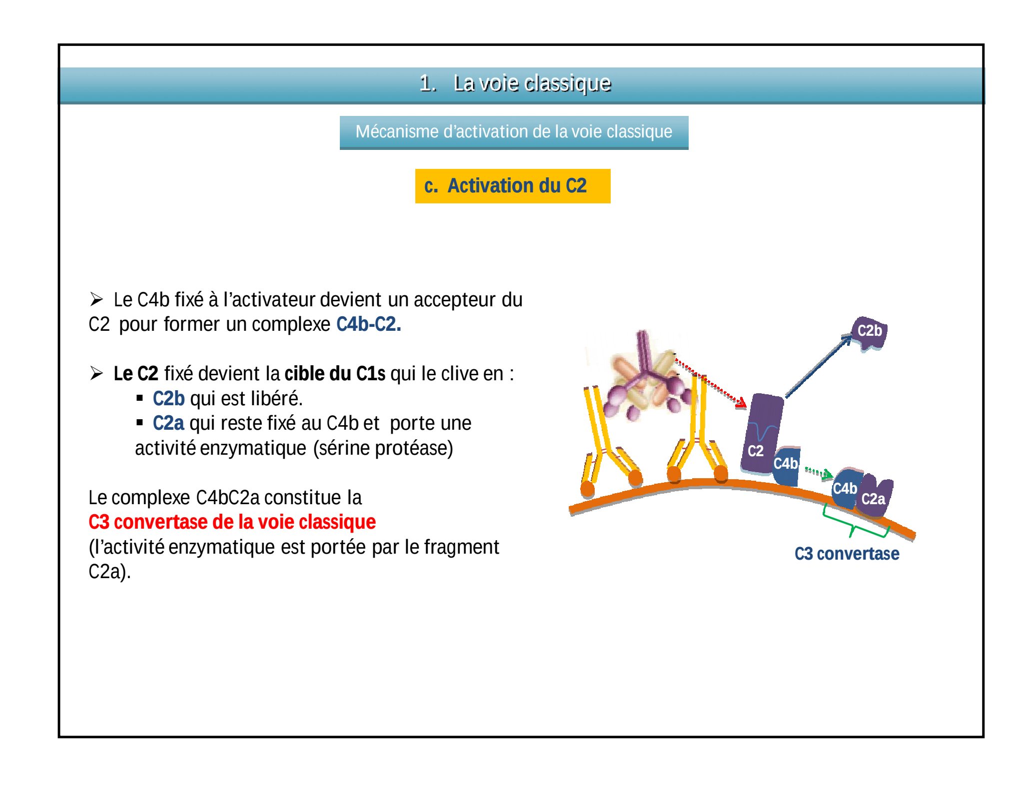
Le C1q possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée au collagène (structure en bouquet de tulipes)

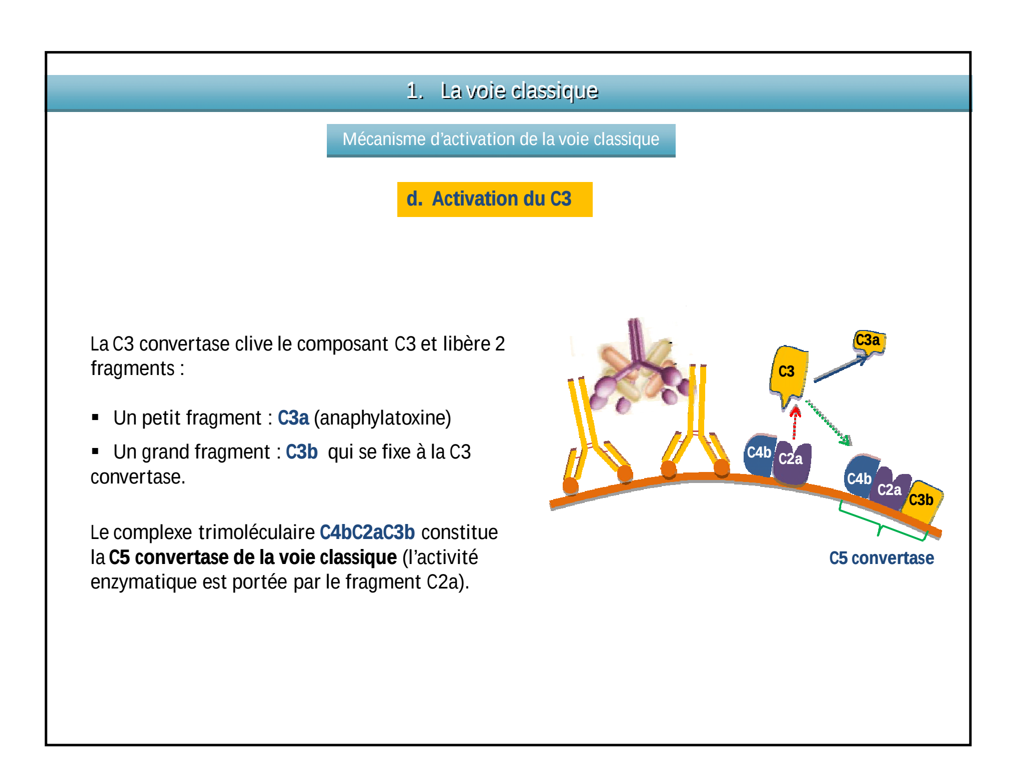
Un site de fixation à l'activateur est présent sur chacune des 6 têtes globulaires.

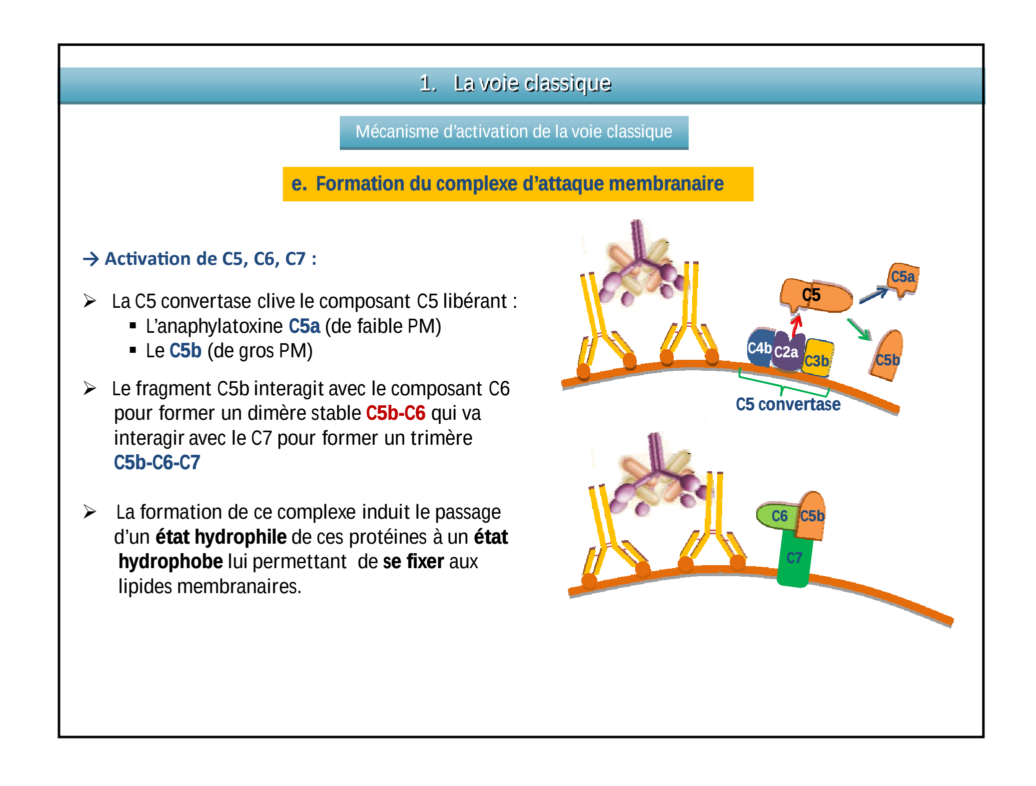
Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q.

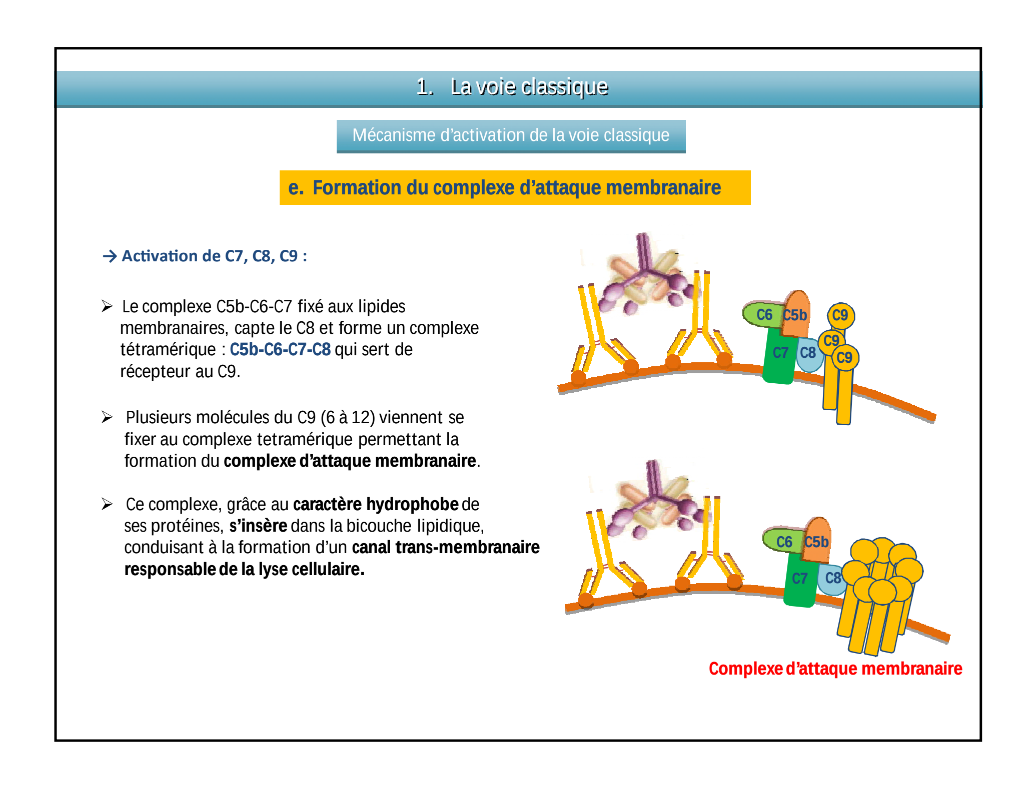


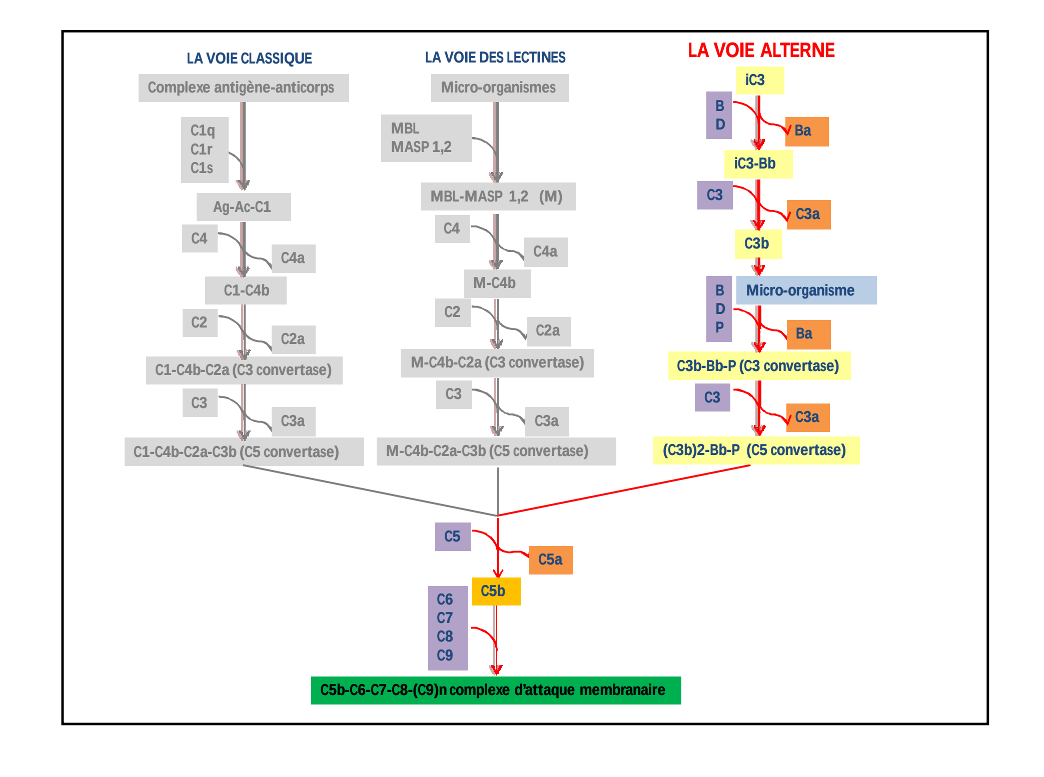

1. La voie classique
Mécanisme d'activation de la voie classique
a. Activation du C1
➢ En présence d'un complexe immun l'engagement deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de deux molécules d'IgG 1,2 ou 3, ou avec 2 fragments Fc d'une molécules d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (sérine protéase)
➢ C1r activé clive le C1s
➢ C1s clivé devient actif et porte **l'activité C1 estérase**.
b. Activation du C4
Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments :
▪ Un petit fragment = C4a (anaphylatoxine)
▪ Un grand fragment = C4b qui va se lier de façon covalente à **la surface de l'activateur** (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex).
C1r
C1s
C1q
Bactérie sensibilisée par des Ac
C4
C4a
C4b

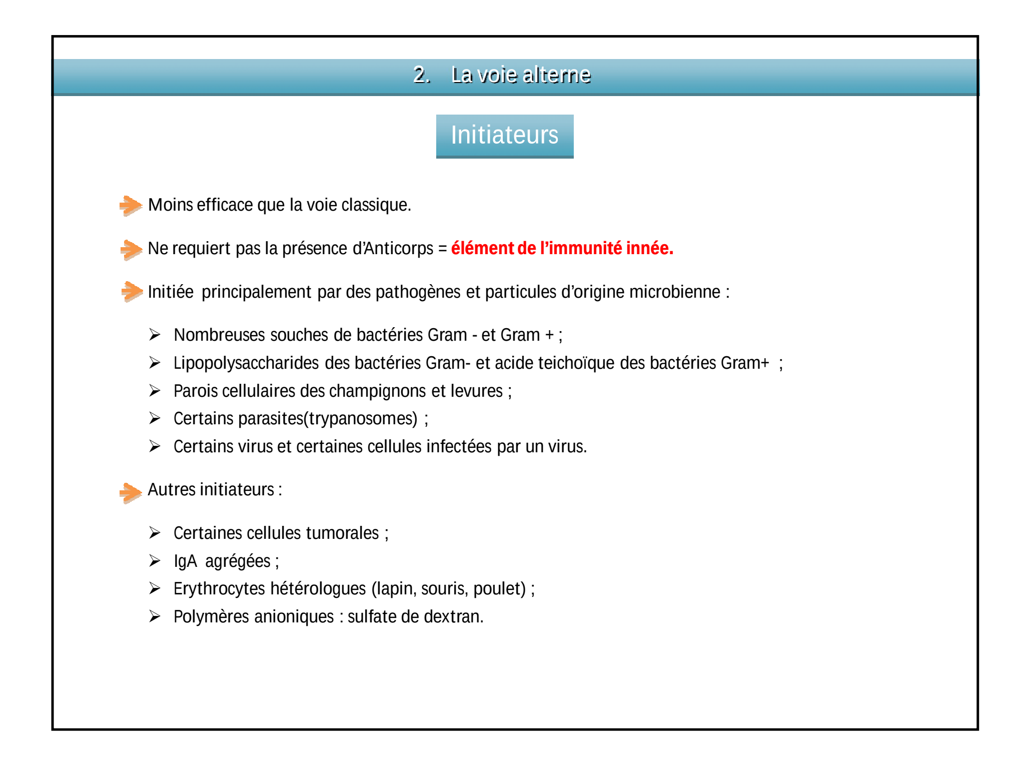

1. La voie classique
Mécanisme d'activation de la voie classique
c. Activation du C2
➢ Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2.
➢ **Le C2** fixé devient la **cible du C1s** qui le clive en :
▪ C2b qui est libéré.
▪ C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (sérine protéase)
Le complexe C4bC2a constitue la
C3 convertase de la voie classique
(l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).
C2b
C2
C4b
C4b
C2a
C3 convertase

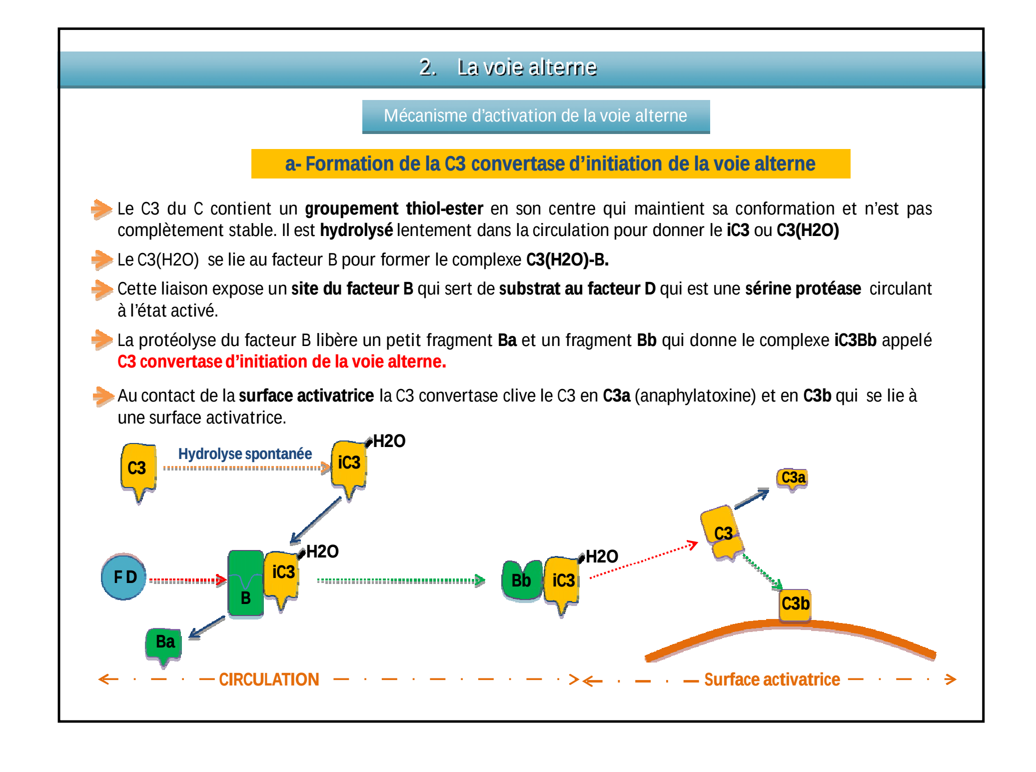

1. La voie classique
Mécanisme d'activation de la voie classique
d. Activation du C3
La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments :
▪ Un petit fragment : C3a (anaphylatoxine)
▪ Un grand fragment : C3b qui se fixe à la C3 convertase.
Le complexe trimoléculaire C4bC2aC3b constitue la C5 convertase de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).
C3a
C3
C4b
C2a
C4b
C2a
C3b
C5 convertase

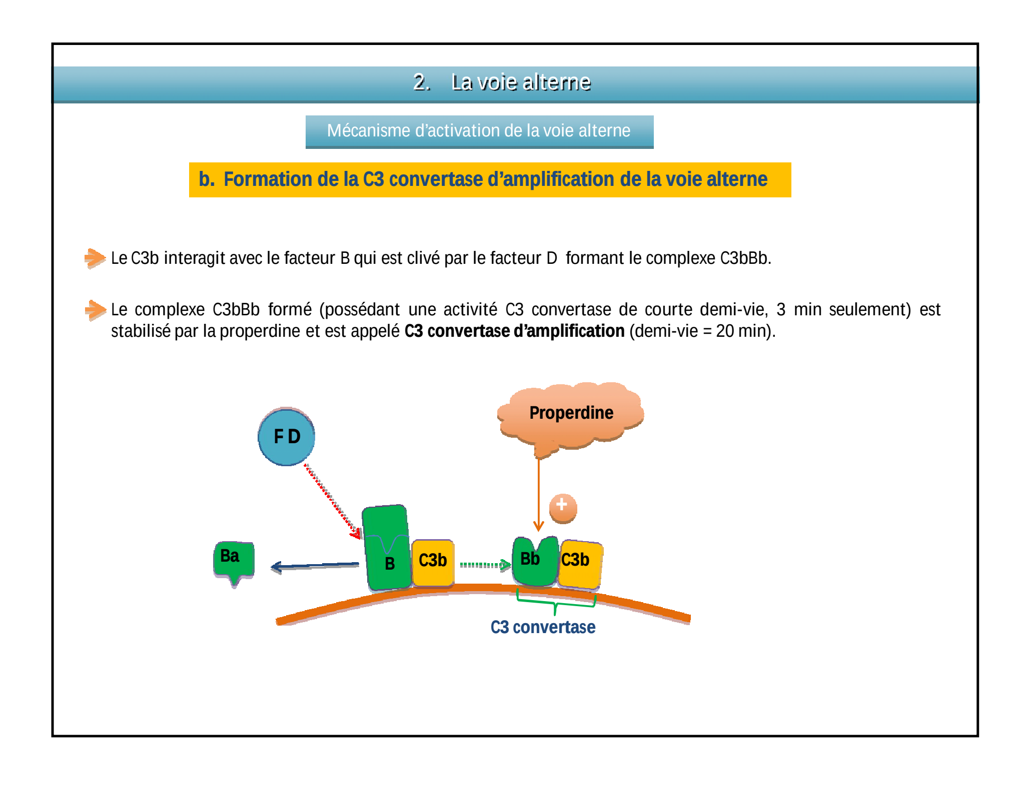

1. La voie classique
Mécanisme d'activation de la voie classique
e. Formation du complexe d'attaque membranaire
→ Activation de C5, C6, C7 :
➢ La C5 convertase clive le composant C5 libérant :
▪ L'anaphylatoxine C5a (de faible PM)
▪ Le C5b (de gros PM)
➢ Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7
➢ La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.
C5a
C5
C4b
C2a
C3b
C5b
C5 convertase
C6
C5b
C7

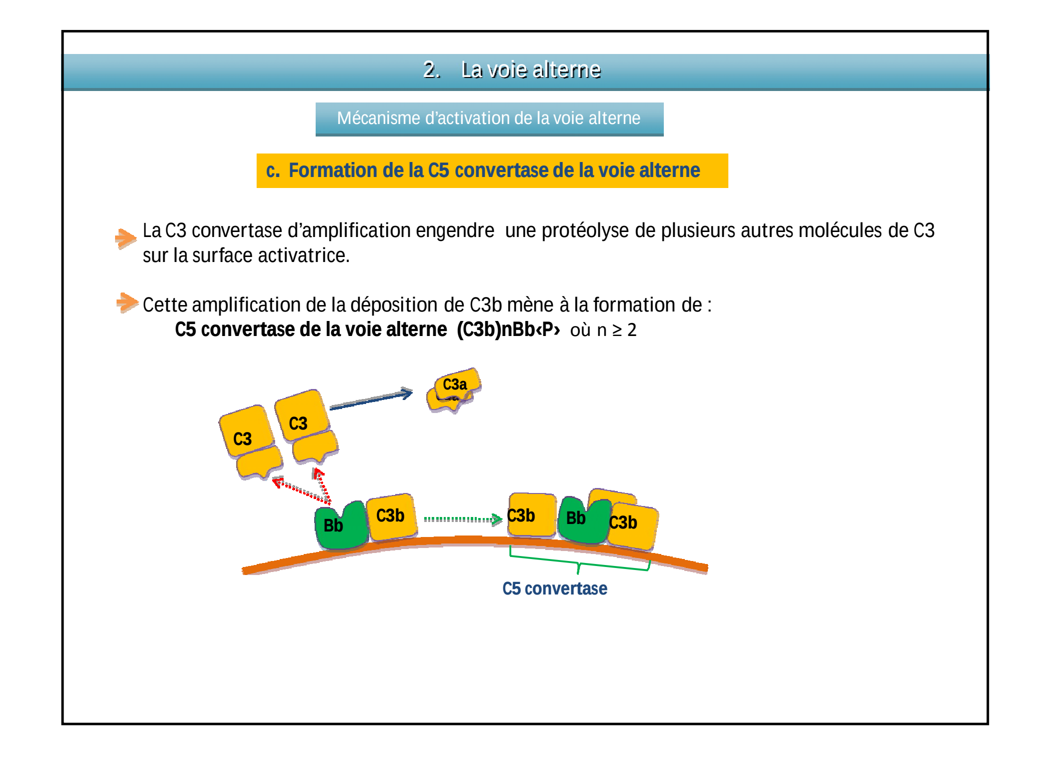

1. La voie classique
Mécanisme d'activation de la voie classique
e. Formation du complexe d'attaque membranaire
→ Activation de C7, C8, C9 :
➢ Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique : C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9.
➢ Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tetramérique permettant la formation du complexe d'attaque membranaire.
➢ Ce complexe, grâce au caractère hydrophobe de ses protéines, s'insère dans la bicouche lipidique, conduisant à la formation d'un canal trans-membranaire responsable de la lyse cellulaire.
C6
C5b
C7
C8
C9
Complexe d'attaque membranaire

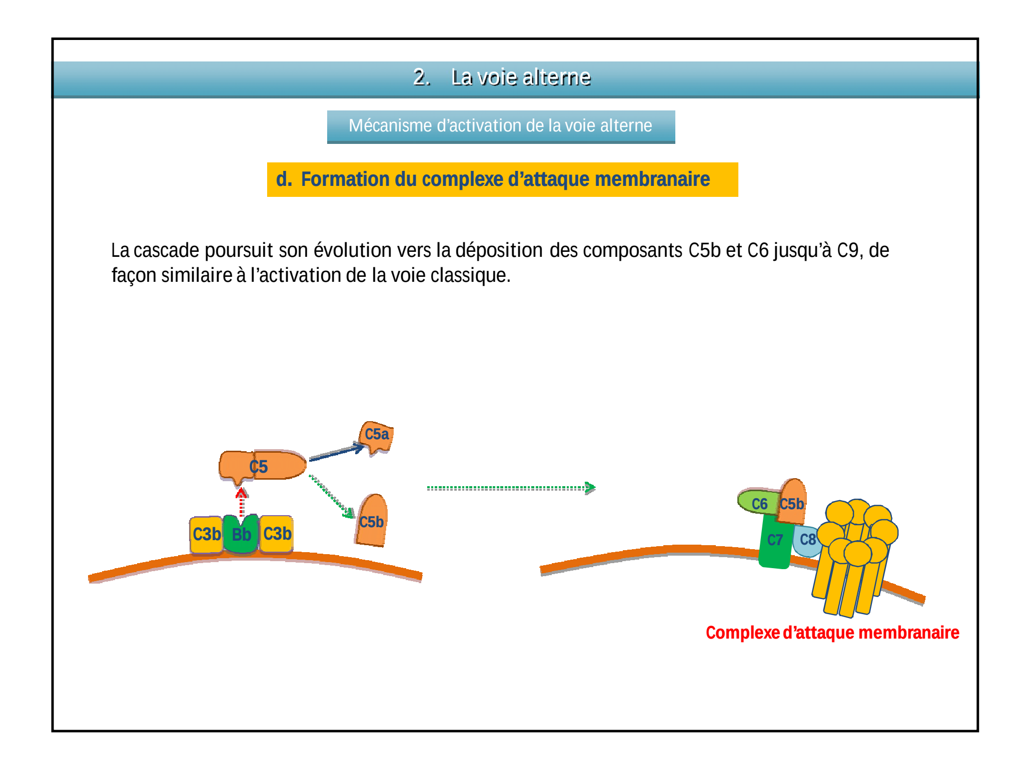

LA VOIE CLASSIQUE
Complexe antigène-anticorps
C1q
C1r
C1s
Ag-Ac-C1
C4
C4a
C1-C4b
C2
C2a
C1-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
C1-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE DES LECTINES
Micro-organismes
MBL
MASP 1,2
MBL-MASP 1,2 (M)
C4
C4a
M-C4b
C2
C2a
M-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
M-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE ALTERNE
iC3
B
D
Ba
iC3-Bb
C3
C3a
C3b
B
D
P
Micro-organisme
Ba
C3b-Bb-P (C3 convertase)
C3
C3a
(C3b)2-Bb-P (C5 convertase)
C5
C5a
C5b
C6
C7
C8
C9
C5b-C6-C7-C8-(C9)n complexe d'attaque membranaire

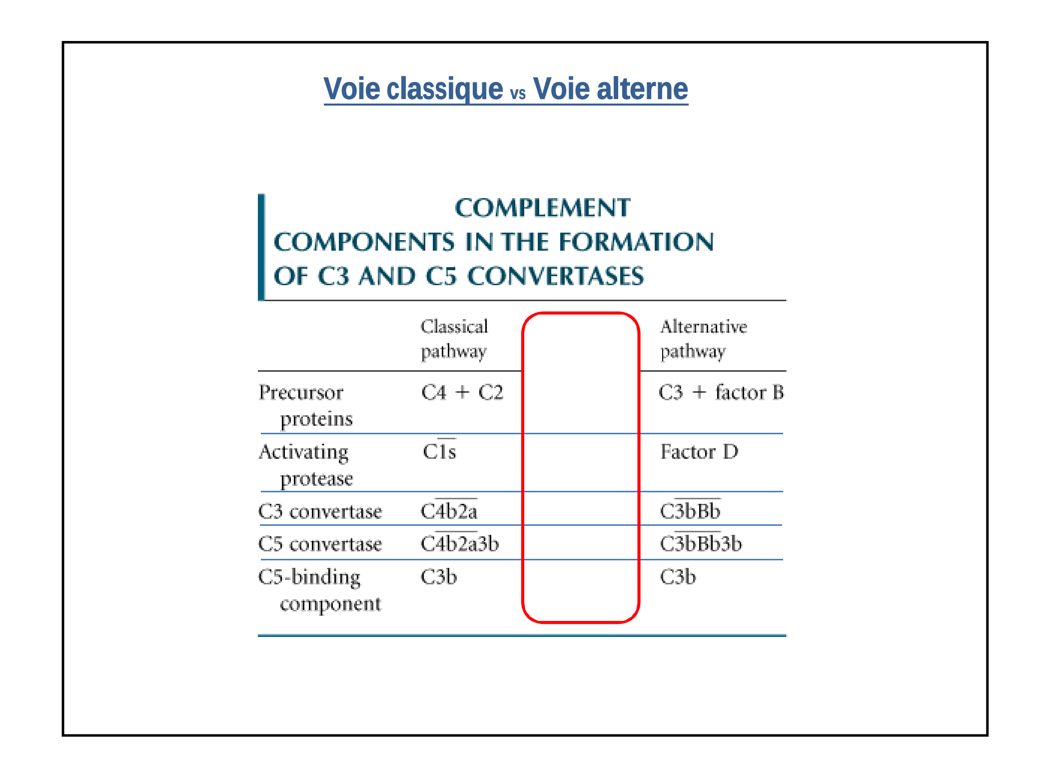

2. La voie alterne
Initiateurs
Moins efficace que la voie classique.
Ne requiert pas la présence d'Anticorps = élément de l'immunité innée.
Initiée principalement par des pathogènes et particules d'origine microbienne :
Nombreuses souches de bactéries Gram - et Gram + ;
Lipopolysaccharides des bactéries Gram- et acide teichoïque des bactéries Gram+ ;
Parois cellulaires des champignons et levures ;
Certains parasites(trypanosomes) ;
Certains virus et certaines cellules infectées par un virus.
Autres initiateurs :
Certaines cellules tumorales ;
IgA agrégées ;
Erythrocytes hétérologues (lapin, souris, poulet) ;
Polymères anioniques : sulfate de dextran.


2. La voie alterne
Mécanisme d'activation de la voie alterne
a- Formation de la C3 convertase d'initiation de la voie alterne
Le C3 du C contient un groupement thiol-ester en son centre qui maintient sa conformation et n'est pas complètement stable. Il est hydrolysé lentement dans la circulation pour donner le iC3 ou C3(H2O)
Le C3(H2O) se lie au facteur B pour former le complexe C3(H2O)-B.
Cette liaison expose un site du facteur B qui sert de substrat au facteur D qui est une sérine protéase circulant à l'état activé.
La protéolyse du facteur B libère un petit fragment Ba et un fragment Bb qui donne le complexe iC3Bb appelé C3 convertase d'initiation de la voie alterne.
Au contact de la surface activatrice la C3 convertase clive le C3 en C3a (anaphylatoxine) et en C3b qui se lie à une surface activatrice.
C3
Hydrolyse spontanée
iC3
H2O
FD
B
iC3
H2O
Ba
Bb
iC3
H2O
C3
C3a
C3b
CIRCULATION
Surface activatrice


2. La voie alterne
Mécanisme d'activation de la voie alterne
b. Formation de la C3 convertase d'amplification de la voie alterne
Le C3b interagit avec le facteur B qui est clivé par le facteur D formant le complexe C3bBb.
Le complexe C3bBb formé (possédant une activité C3 convertase de courte demi-vie, 3 min seulement) est stabilisé par la properdine et est appelé C3 convertase d'amplification (demi-vie = 20 min).
Properdine
F D
Ba
B
C3b
Bb
C3b
C3 convertase


2. La voie alterne
Mécanisme d'activation de la voie alterne
c. Formation de la C5 convertase de la voie alterne
La C3 convertase d'amplification engendre une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 sur la surface activatrice.
Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de :
C5 convertase de la voie alterne (C3b)nBb‹P› où n ≥ 2
C3a
C3
C3
Bb
C3b
C3b
Bb
C3b
C5 convertase

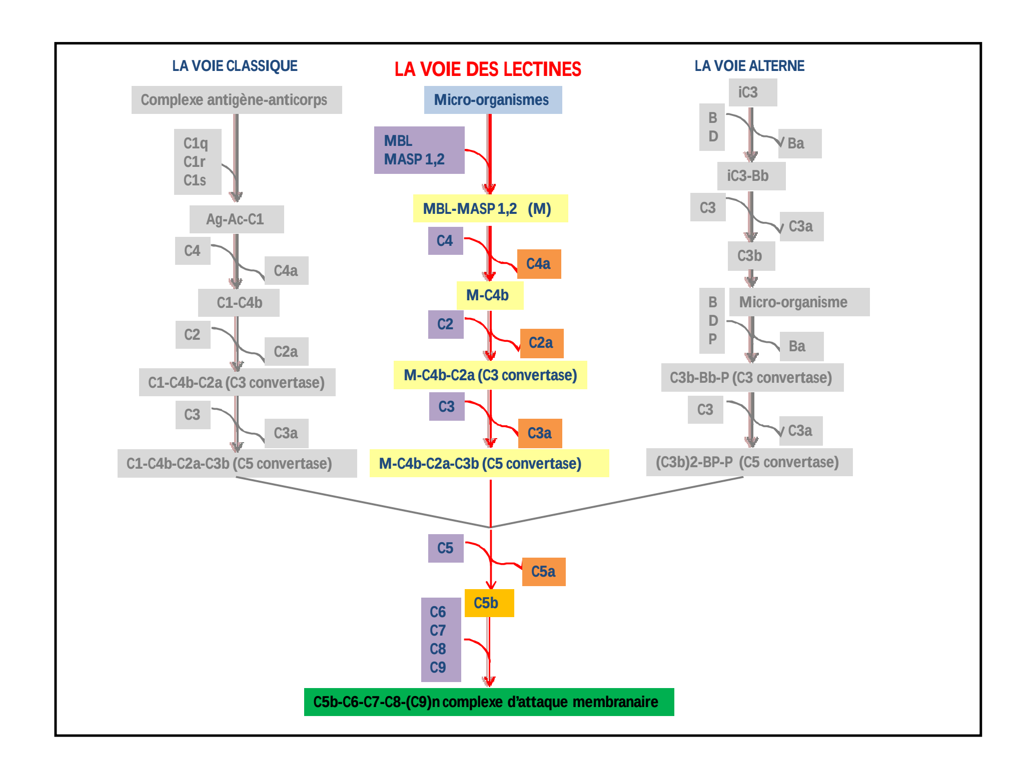


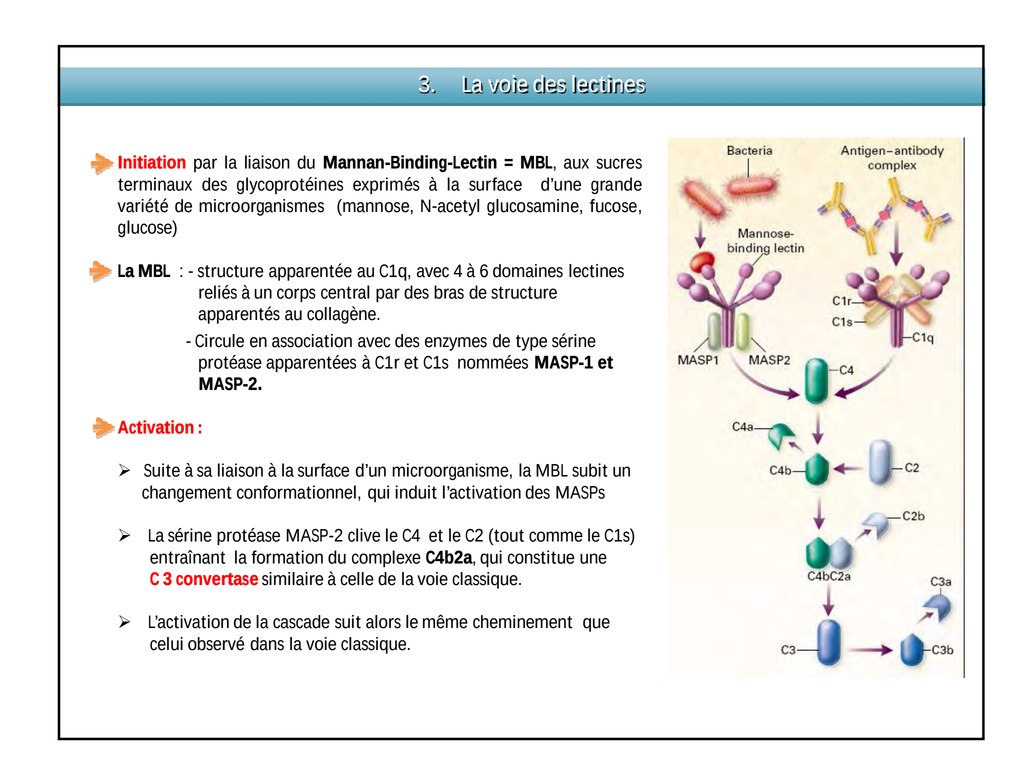


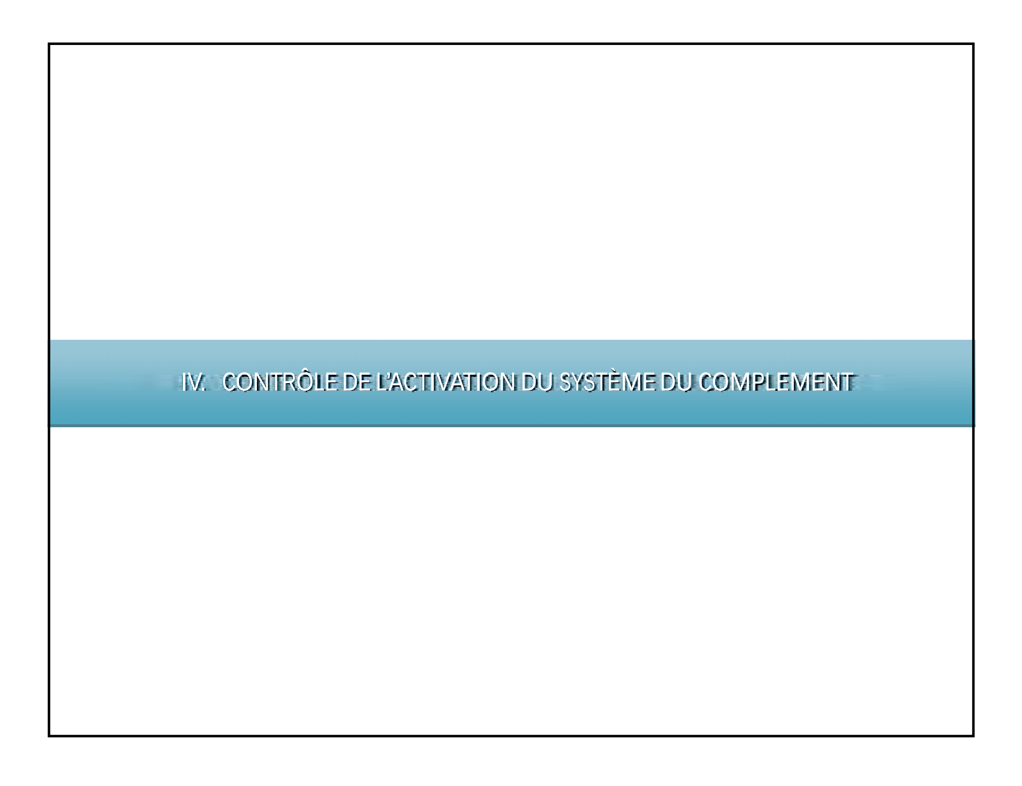
Voie classique vs Voie alterne

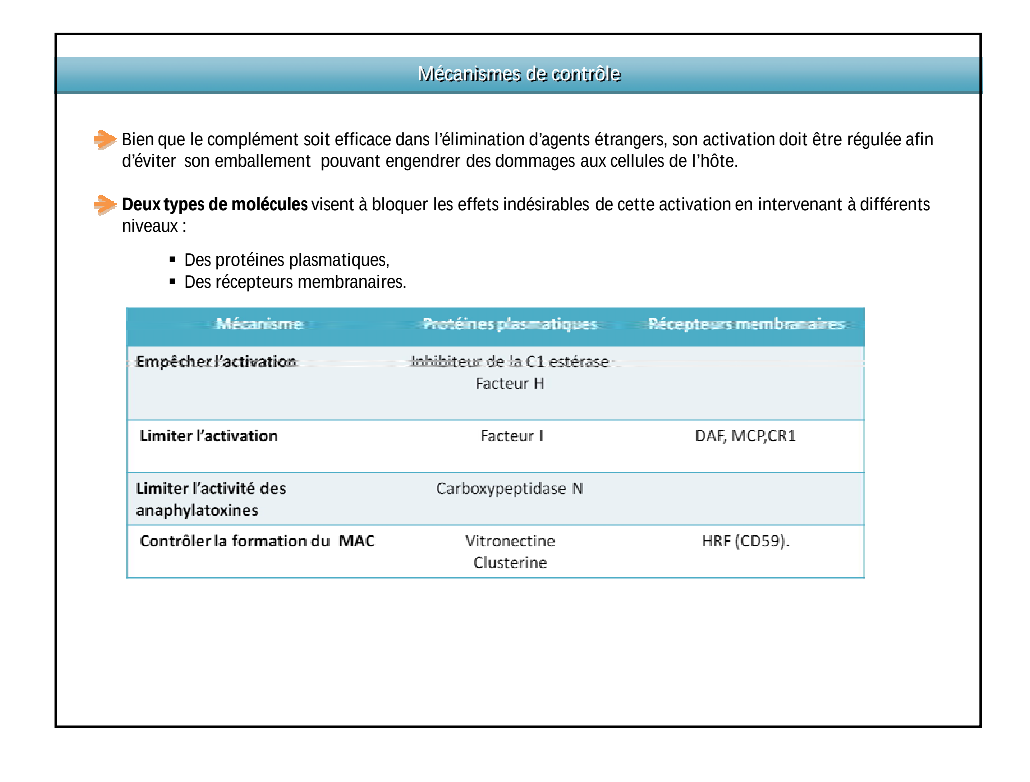
COMPLEMENT COMPONENTS IN THE FORMATION OF C3 AND C5 CONVERTASES

	Classical pathway	Alternative pathway
Precursor proteins	C4 + C2	C3 + factor B
Activating protease	$C\overline{1}s$	Factor D
C3 convertase	$C4\overline{b2a}$	$C3\overline{bBb}$
C5 convertase	$C4\overline{b2a3b}$	$C3\overline{bBb3b}$
C5-binding component	C3b	C3b

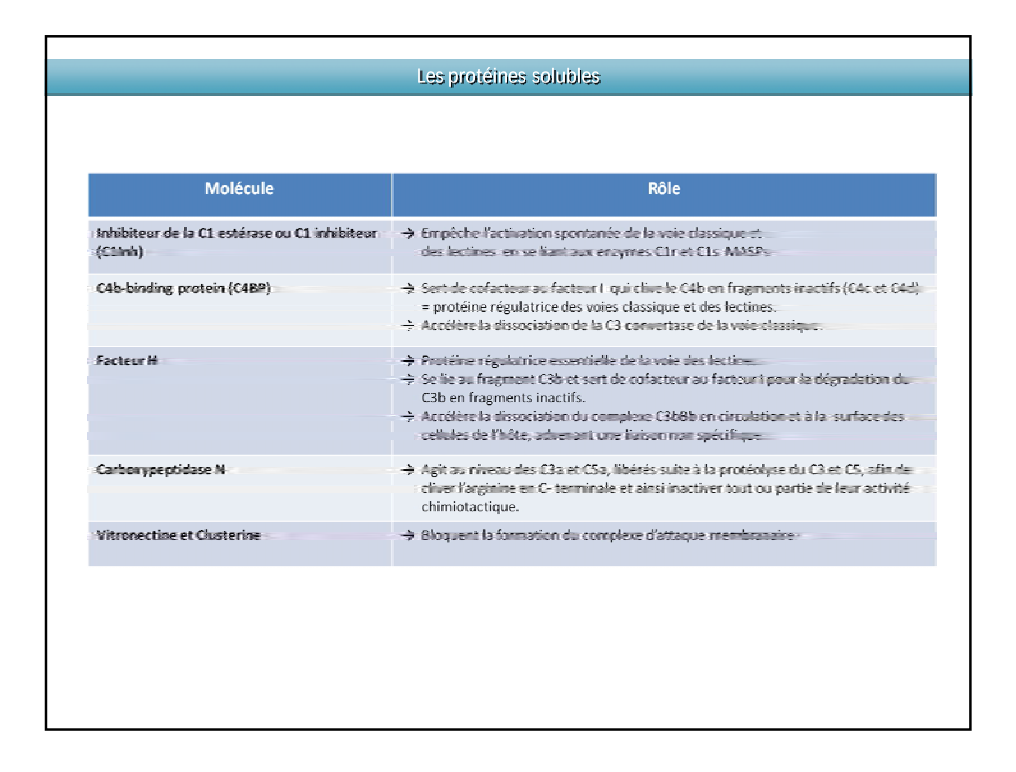

LA VOIE CLASSIQUE
Complexe antigène-anticorps
C1q
C1r
C1s
Ag-Ac-C1
C4
C4a
C1-C4b
C2
C2a
C1-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
C1-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE DES LECTINES
Micro-organismes
MBL
MASP 1,2
MBL-MASP 1,2 (M)
C4
C4a
M-C4b
C2
C2a
M-C4b-C2a (C3 convertase)
C3
C3a
M-C4b-C2a-C3b (C5 convertase)
LA VOIE ALTERNE
iC3
B
D
Ba
iC3-Bb
C3
C3a
C3b
B
D
P
Micro-organisme
Ba
C3b-Bb-P (C3 convertase)
C3
C3a
(C3b)2-BP-P (C5 convertase)
C5
C5a
C5b
C6
C7
C8
C9
C5b-C6-C7-C8-(C9)n complexe d'attaque membranaire


3. La voie des lectines
Initiation par la liaison du Mannan-Binding-Lectin = MBL, aux sucres terminaux des glycoprotéines exprimés à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose, N-acetyl glucosamine, fucose, glucose)
La MBL : - structure apparentée au C1q, avec 4 à 6 domaines lectines reliés à un corps central par des bras de structure apparentés au collagène.
- Circule en association avec des enzymes de type sérine protéase apparentées à C1r et C1s nommées MASP-1 et MASP-2.
Activation :
Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASPs
La sérine protéase MASP-2 clive le C4 et le C2 (tout comme le C1s) entraînant la formation du complexe C4b2a, qui constitue une C 3 convertase similaire à celle de la voie classique.
L'activation de la cascade suit alors le même cheminement que celui observé dans la voie classique.
Bacteria
Antigen–antibody complex
Mannose-binding lectin
C1r
C1s
C1q
MASP1
MASP2
C4
C4a
C4b
C2
C2b
C4bC2a
C3a
C3
C3b





Mécanisme	Protéines plasmatiques	Récepteurs membranaires
Empêcher l'activation	Inhibiteur de la C1 estérase Facteur H	
Limiter l'activation	Facteur I	DAF, MCP,CR1
Limiter l'activité des anaphylatoxines	Carboxypeptidase N	
Contrôler la formation du MAC	Vitronectine Clusterine	HRF (CD59).



Les protéines solubles

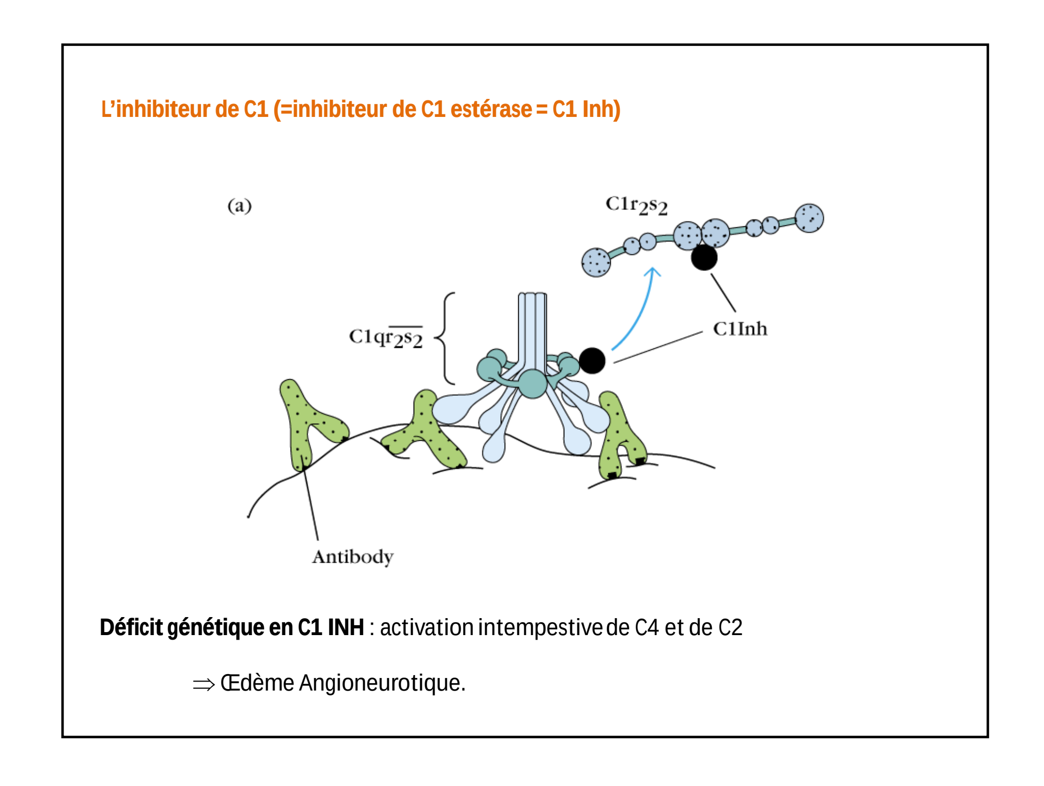
Molécule	Rôle
Inhibiteur de la C1 estérase ou C1 inhibiteur (C1inh)	→ Empêche l'activation spontanée de la voie classique et des lectines en se liant aux enzymes C1r et C1s MASPs
C4b-binding protein (C4BP)	→ Sert de cofacteur au facteur I qui clive le C4b en fragments inactifs (C4c et C4d) = protéine régulatrice des voies classique et des lectines. → Accélère la dissociation de la C3 convertase de la voie classique.
Facteur H	→ Protéine régulatrice essentielle de la voie des lectines. → Se lie au fragment C3b et sert de cofacteur au facteur I pour la dégradation du C3b en fragments inactifs. → Accélère la dissociation du complexe C3bBb en circulation et à la surface des cellules de l'hôte, adverant une liaison non spécifique.
Carboxypeptidase N	→ Agit au niveau des C3a et C5a, libérés suite à la protéolyse du C3 et C5, afin de cliver l'arginine en C- terminale et ainsi inactiver tout ou partie de leur activité chimiotactique.
Vitronectine et Clusterine	→ Bloquent la formation du complexe d'attaque membranaire

Les récepteurs membranaires

Molécule	Rôle
Récepteur de type 1 du complément (CR1, CD35)	→ Présent à la surface des érythrocytes, monocytes/macrophages, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques folliculaires, lymphocytes B et lymphocytes T activés. → Cofacteur du facteur I dans la dégradation des fragments C4b et C3b. → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classiques et alternes.
Molécule membranaire cofacteur protein (MCP, CD46)	→ Exprimée par une très grande variété de cellules. → Agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation des fragments C4b,C3b.
Molécule decay-accelerating factor DAF, CD55)	→ Exprimée sur une grande variété de cellules; → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne.
Molécule CD59 (protectine, membrane inhibitor of reactive lysis)	→ Retrouvée sur une grande variété de cellulaire. → Inhibe l'insertion duC9, par interférence avec le site de liaison retrouvé sur le composant C8.

	Régulateur	Localisation	Fonction
Voie classique	C1INH	Sérum	Dissocie C1rs du C1q Inhibe le C1s activé
	C4bp	Sérum	Inhibe la formation de la C3 convertase classique Co-facteur du I
	Facteur I	Sérum	Dégrade le C4b et le C3b
	DAF = CD55	Mb	Accélère la dissociation du C4b2a
	CR1 = CD35	Mb	Accélère la dissociation du C4b2a Co-facteur de I pour cliver le C4b
	MCP = CD46	Mb	Clive le C3b et le C4b. Co-facteur de I
Voie alterne	Facteur H	Sérum	dissociation accélérée de la C3 convertase alterne
	Facteur I	Sérum	clive C3b en C3bi dégrade C3bi en C3c et en C3dg puis C3d
	Properdine	Sérum	Stabilise C3bBb3b
	DAF	Mb	Dissocie les C3 convertases Co-facteur de I
	CR1	Mb	Dissocie les C3 et les C5 convertases Co-facteur de I
Voie des lectines	C1INH	Sérum	Dissociation du MASP1/MASP2 activé ??
Voie commune (MAC)	Protéine S (vitronectine)	Sérum	empêche la fixation du C5b67 aux membranes et la polymérisation de C9 au contact du C5b678.
	HRF (Homologous Restriction Factor) : C8bp, HRF20=CD59=Protectine	Mb	Inhibe la formation de C5b678 et la polymérisation de C9.

L'inhibiteur de C1 (=inhibiteur de C1 estérase = C1 Inh)



Déficit génétique en C1 INH : activation intempestive de C4 et de C2

⇒ Œdème Angioneurotique.

Physiopathologie de l'OAN

Gène C1 INH anormal → ↘ fonction → ↘ inhibition

- ↗ C1r et C1s → ↘ C4, ↘ C2 ; Activation C1, C2 et C4 → Peptide vasoactif (C2 k)
- Plasmine ↔ Kallicréine ↗ (XIIa ← XII ← Facteur déclenchant)
- Kallicréine → Kininogène HPM → Bradykinine

Peptide vasoactif (C2 k) / Bradykinine → ↗↗ Perméabilité vasculaire → **Angiœdème**

Clinique :

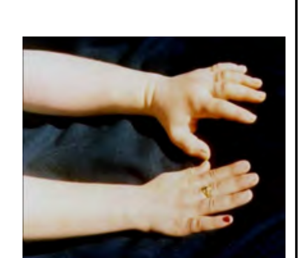


L'OAN se manifeste par des œdèmes sous cutanés ou sous muqueux : maximum en quelques heures et disparition en 1 à 3 jours.

Facteurs déclenchants : **traumatisme physiques et/ou psychiques**.

L'intensité, la fréquence et la topographie des accès sont variables.
Ces œdèmes sont localisés (mains, avants -bras ou face) ou généralisés :

- Tractus digestif : **syndrome occlusif** .
- Larynx : risque **d'œdème de Quincke**.
- **Visage (+++)**, organes génitaux externes : L'**œdème est blanc, mou, gardant le godet** sans urticaire associée.



En dehors des crises :

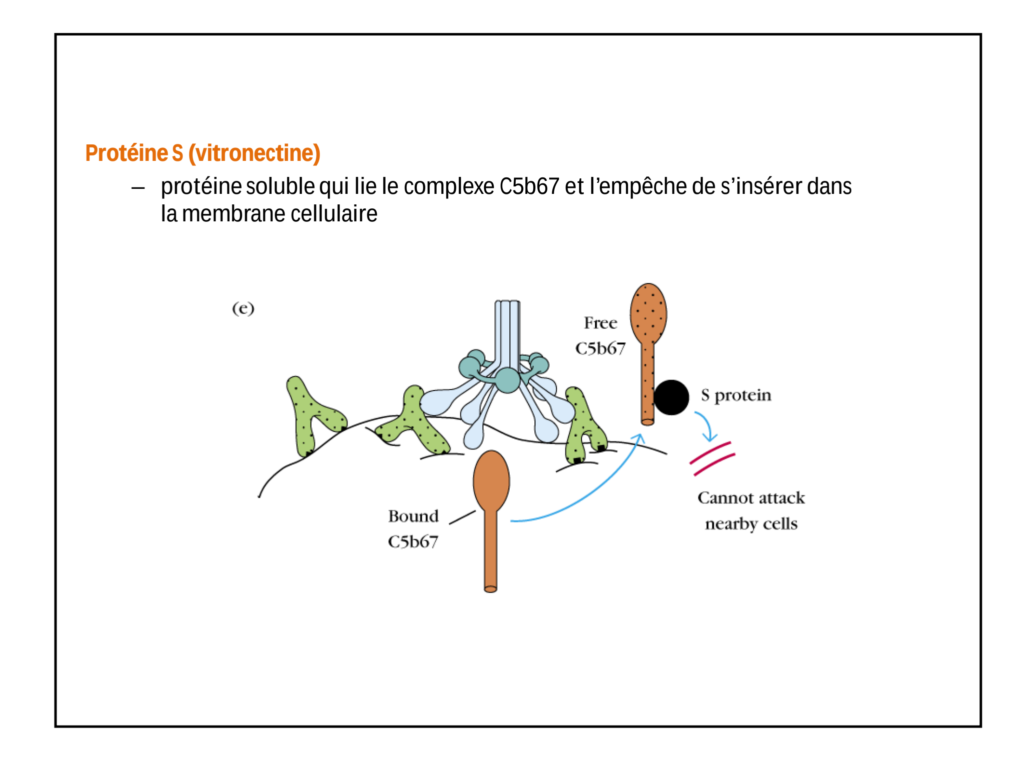
- la peau est rigoureusement normale,
- les signes digestifs sont absents et
- l'examen abdominal est normal.

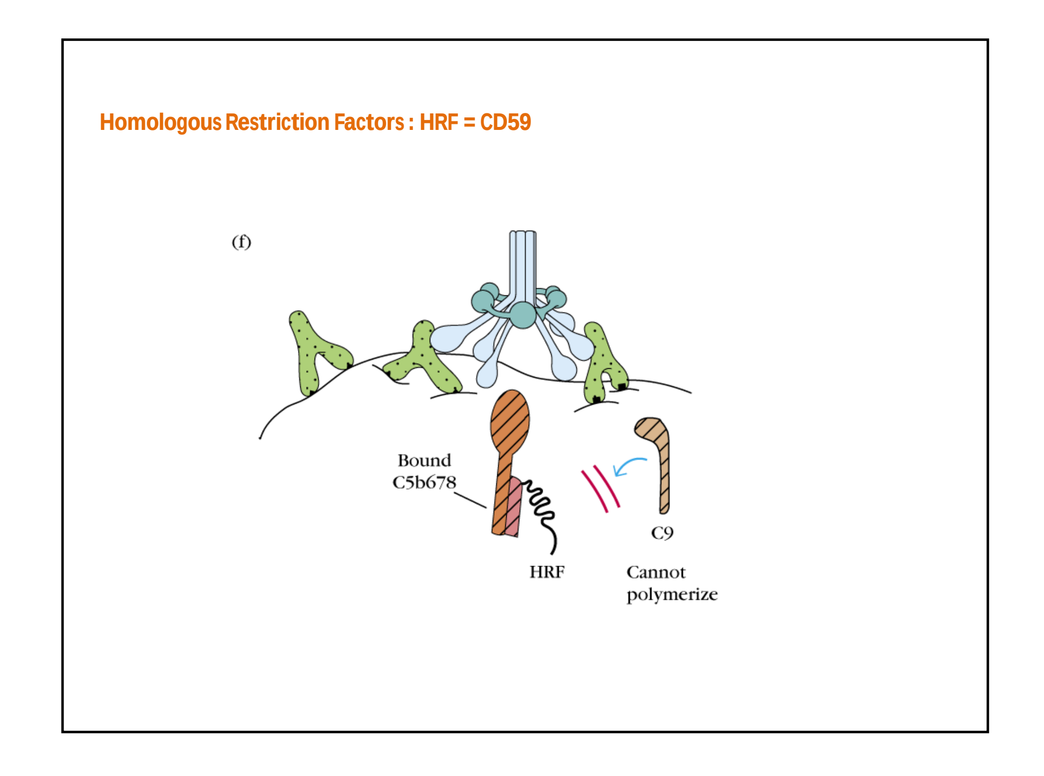
L'OAN peut toutefois demeurer asymptomatique.

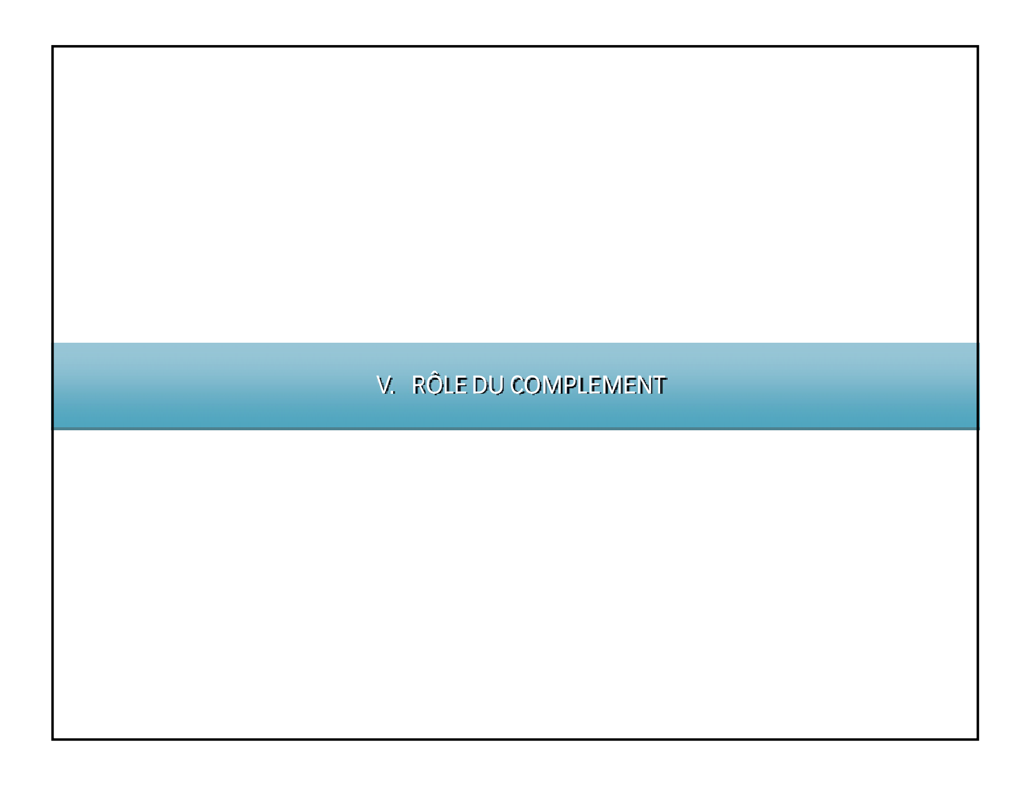
Diagnostic :

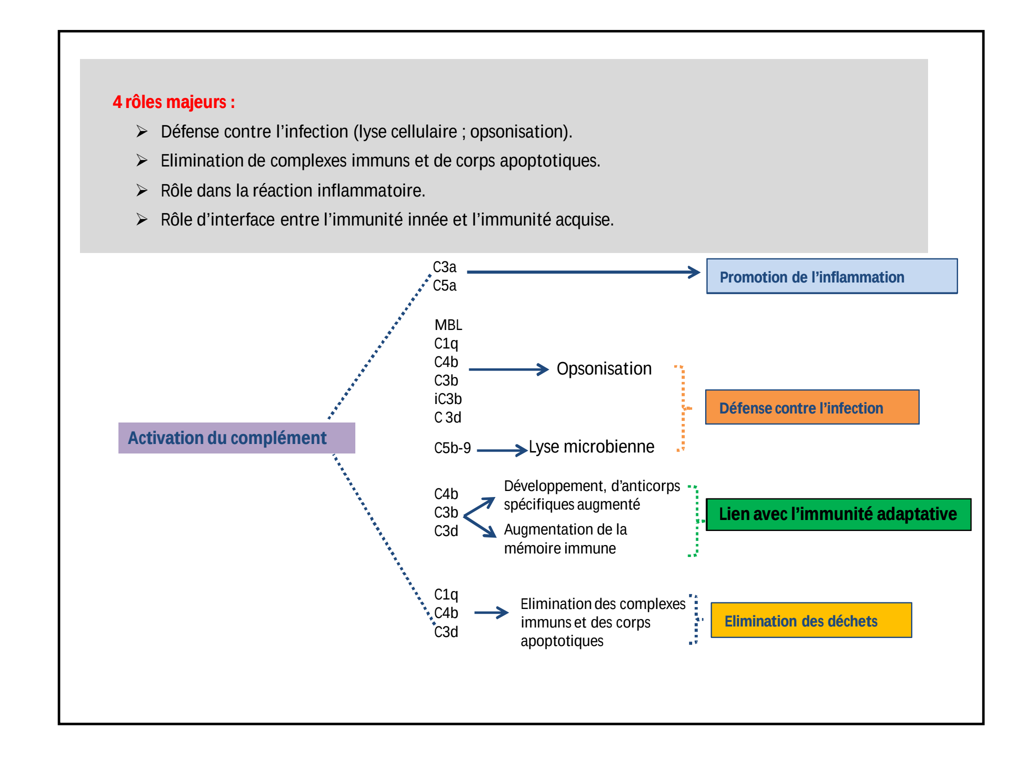
CH50 : ↓↓ , peut être Normal en dehors des crises.
C3 : N
C4 : ↓↓
C1INH : ↓↓ : Déficit quantitatif = OAN type I
N : Déficit qualitatif (fonctionnel) = OAN type II

NB : il existe l'OAN acquis par des auto-Anticorps anti-C1INH !


Protéine S (vitronectine)
– protéine soluble qui lie le complexe C5b67 et l'empêche de s'insérer dans la membrane cellulaire
(e)
Free
C5b67
S protein
Cannot attack
nearby cells
Bound
C5b67


Homologous Restriction Factors : HRF = CD59
(f)
Bound
C5b678
HRF
C9
Cannot
polymerize


V. RÔLE DU COMPLEMENT


4 rôles majeurs :
Défense contre l'infection (lyse cellulaire ; opsonisation).
Elimination de complexes immuns et de corps apoptotiques.
Rôle dans la réaction inflammatoire.
Rôle d'interface entre l'immunité innée et l'immunité acquise.
Activation du complément
C3a
C5a
Promotion de l'inflammation
MBL
C1q
C4b
C3b
iC3b
C 3d
Opsonisation
C5b-9
Lyse microbienne
Défense contre l'infection
C4b
C3b
C3d
Développement, d'anticorps spécifiques augmenté
Augmentation de la mémoire immune
Lien avec l'immunité adaptative
C1q
C4b
C3d
Elimination des complexes immuns et des corps apoptotiques
Elimination des déchets

1. Défense contre l'infection

Le complément assure une défense anti-infectieuse par deux mécanismes :

- **Lyse cellulaire :** L'action lytique du complément est due à la formation du complexe d'attaque membranaire, capable de lyser un large spectre de microorganismes (bactéries gram- notamment, ex : *Neisseria*)
- **Opsonisation** : le dépôt des fractions C3b, C4b, iC3b, et C3dg: appelées **opsonines** à la surface des microorganismes (bactéries, virus, champignons, levures et certains protozoaires) suite à l'activation du complément, entraîne l'intensification de leur phagocytose par les cellules phagocytaires (PN, Mo et Macrophages) exprimant les récepteurs du complément CR1, CR3 et CR4.

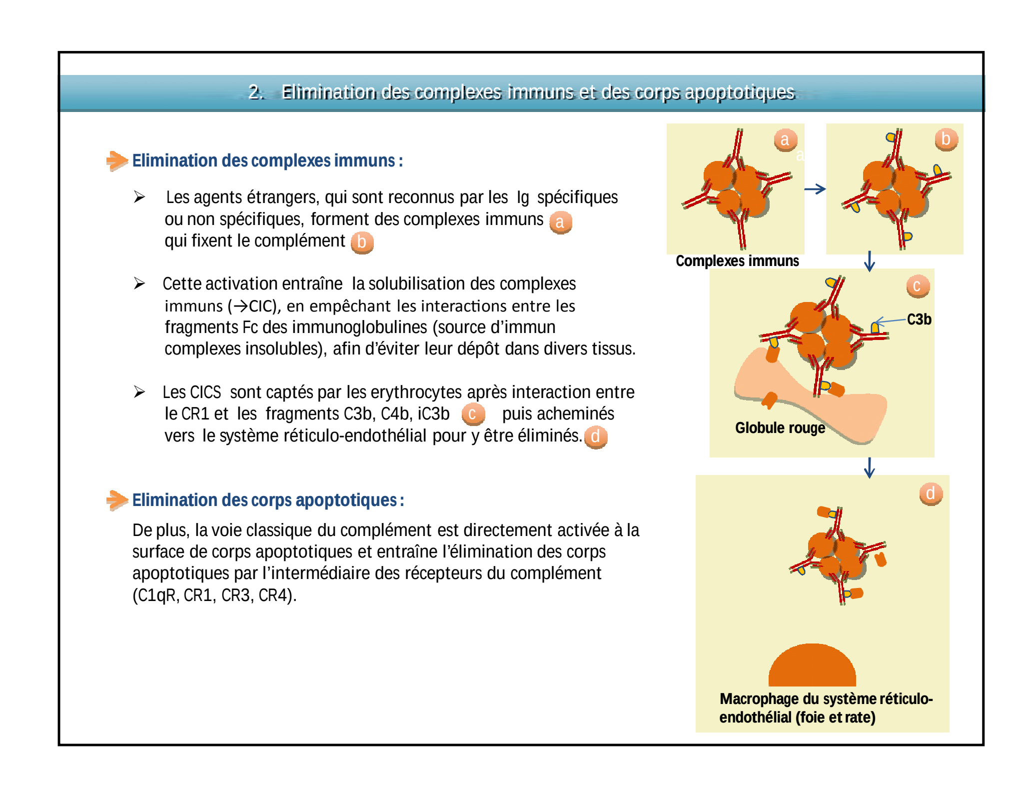
LYSE PAR LE CAM

Opsonines=C3b ,C4b iC3B, C3dg

CR1, CR3 ou CR4

Cellule phagocytaire

OPSONISATION/ PHAGOCYTOSE



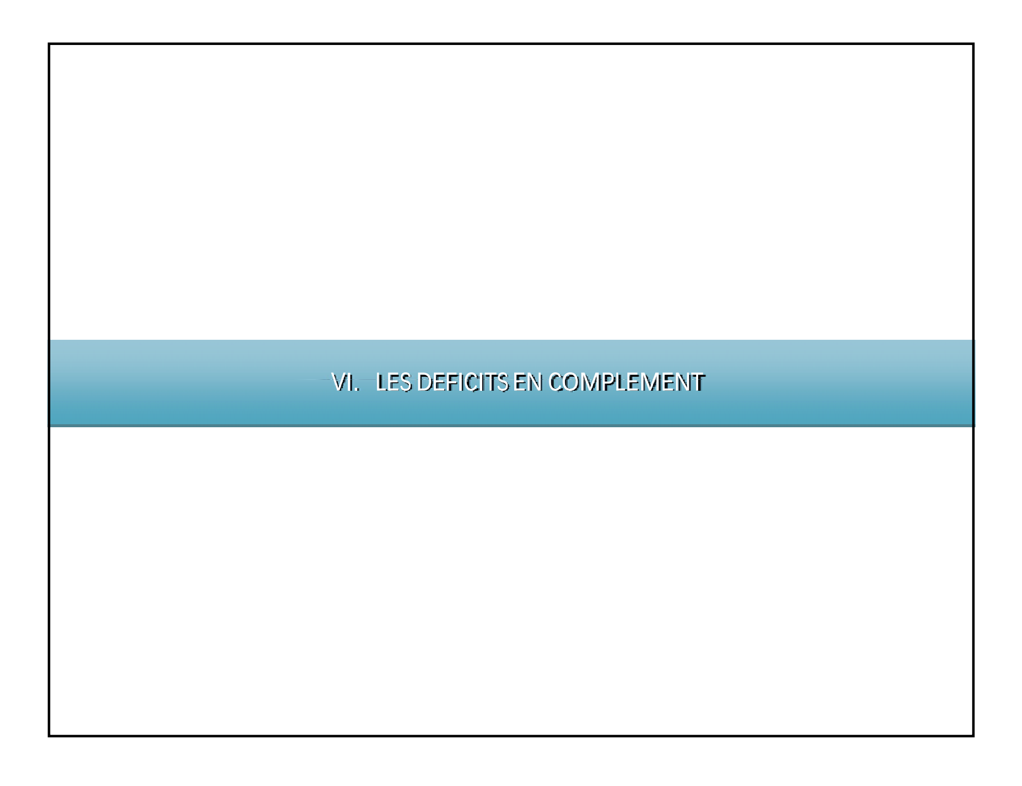
3. Rôle dans la réaction inflammatoire

- La fonction pro-inflammatoire du complément, est essentiellement due aux **anaphylatoxines C5a, C3a et C4a** libérées lors de l'activation du complément.
- Ces anaphylatoxines entraînent :
  - Le recrutement des leucocytes qui expriment les récepteurs C5aR et C3aR (PN, PE, PB et Mo) au foyer de l'activation du complément (chimiotactisme).
  - La contraction des muscles lisses et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
  - La dégranulation des mastocytes et des basophiles entraînant la libération de l'histamine et d'autres médiateurs pharmacologiquement actifs.
- Le C5a est l'anaphylatoxine la plus puissante.
- L'activité des anaphylatoxines est régulée par une protéase sérique appelée **carboxypeptidase N**.

4. Rôle d'interface entre immunité innée et adaptative

La contribution du complément dans le développement d'anticorps spécifiques à divers antigènes T-dépendants et T-indépendants a récemment été démontrée par l'utilisation d'animaux déficients en certains composants du complément ou certains récepteurs .

- Les composants C4 et C3, de même que les récepteurs CR1 et CR2, semblent cruciaux dans la génération et le maintien d'une réponse immune efficace.
- Un antigène portant des fragments issus du C3 engendre un développement d'anticorps spécifiques énormément plus élevé qu'en leur absence.
- De fait, pour **chaque ajout d'une molécule de C3d** à un antigène, le niveau d'anticorps spécifique développé suite à une immunisation est de **10 fois supérieur**.
- L'expression des récepteurs CR1 et CR2 sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires (cellules présentatrices d'antigène)
  - augmente la réponse lymphocytaire B et
  - permet la rétention d'antigènes dans les centres germinaux d'organes lymphoïdes, pour
  - ainsi assurer le maintien de la mémoire immune.



Déficits héréditaires

- **Les déficits héréditaires en protéines du complément sont rares et souvent associés à des infections ou à des maladies auto-immunes.**

- **Des déficits en chacun des composants de la cascade d'activation du complément ont été rapportés dans la littérature, à l'exception du facteur B de la voie alterne :**

  - Les **déficits** en protéines de la voie classique : **C1** (C1q, C1r ou C1s), **C4** ou **C2** sont associés à des phénomènes **auto-immuns** (lupus érythémateux disséminé) .

  - Les **déficits** en **C3** et en protéines de la voie alterne : **Facteur D** et **Properdine**, sont associés à des épisodes infectieux récurrents à pyogènes.

  - Les **déficits** en protéines du complexe d'attaque membranaire : **C5**, **C6**, **C7**, **C8** et à un moindre degré C9, sont associés à une susceptibilité à des infections récurrentes aux bactéries du genre *Neisseria* (*N.meningitidis* et *N. gonorrheae*).

  - Le **déficit en MBL** (protéine de la voie des lectines) est le déficit le plus fréquent (5% de la population mondiale).
    Il est associé à une susceptibilité accrue aux infections récurrentes du tractus respiratoire supérieur chez le jeune enfant âgé de 6 à 18 mois.
    Cette susceptibilité aux infections n'est toutefois pas rencontrée chez l'enfant plus âgé ou l'adulte.

Déficits acquis

➡ **Les déficits acquis sont plus fréquents que les déficits primitifs.**

➡ **Ils sont majoritairement associés à des pathologies caractérisées par une consommation exagérée des protéines du complément via son activation :**

- **Lupus érythémateux disséminé** : des auto-anticorps dirigés contre des composantes cellulaires communes forment des complexes immuns qui activent le complément de façon massive.
- **La cirrhose du foie** (près de 90 % des composants du complément sont le fait d'une synthèse hépatique).
- **L'infection invasive à bactéries gram-négatif (sepsis)** associée à une forte activation du complément.
- **Cryoglobulinémie :** hypo-complémentémie due à une activation de la voie classique (in vivo), ou secondaire à la liaison du C4 à la cryoglobuline qui précipite à une température inférieure à 37°(in vitro)

➡ **Dans certains cas, le déficit acquis est causé par la présence d'un auto-anticorps dirigé contre l'un des composants du complément dans le contexte d'une pathologie sous-jacente :**

- **Dans la glomérulonéphrite membranoproliférative de type II et lipodystrophie partielle,** un auto-anticorps dirigé contre la convertase C3 de la voie alterne, nommé **facteur néphrétique**, a été mis en évidence.
  Cet anticorps stabilise la convertase C3 de la voie alterne et mène à une consommation du C3.

V. EXPLORATION DU SYSTÈME DU COMPLEMENT

Méthodes d'exploration des protéines du complément

Activité hémolytique 50% = CH50 :

- C'est un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle des protéines de la voie classique et de la voie finale commune.
- Il repose sur la lyse d'érythrocytes de mouton sensibilisés de façon optimale par des anticorps de lapin (hémolysine).
  Ces érythrocytes sensibilisés sont mis en présence de dilutions du sérum du patient.
  Suite à une incubation à 37°C, l'intensité de la lyse est mesurée par la détection spectrophotométrique de l'hémoglobine libérée.
- La dilution de sérum provoquant la lyse de 50 % des érythrocytes représente la CH50.

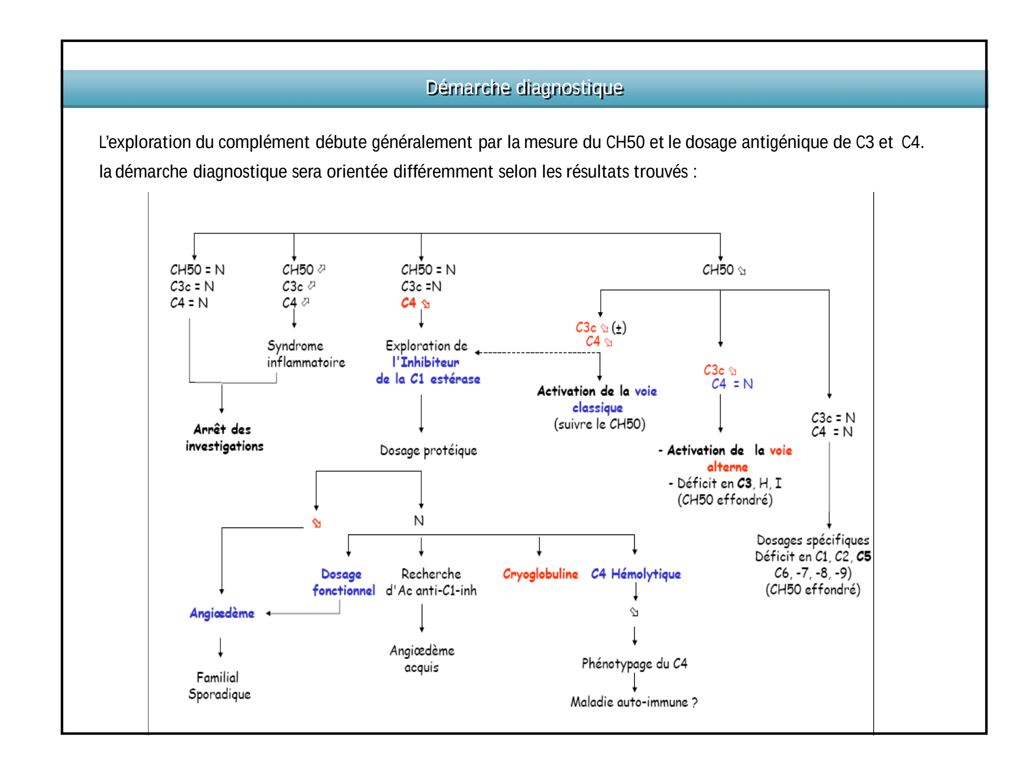
Dosage antigénique de C3 et C4 :

- Se fait par **immunonéphélémétrie**, en parallèle avec celle du CH50.

Méthodes d'exploration des protéines du complément

Autres méthodes d'exploration (effectuées dans des laboratoires spécialisés) :

- **L'AP50 = Alternative Pathway 50**
  C'est un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle des protéines de la voie alterne.
  Basé sur le même principe que le test du CH50 et utilise le plus couramment des érythrocytes de lapin non sensibilisés qui sont lysés par une voie alterne intacte.
- **Dosage antigénique des différentes protéines du complément:**
  En général, ces tests sont effectués par immunodiffusion radiale (Technique de Mancini), Immunonéphélémétrie (Laser) ou ELISA.
- **Tests fonctionnels permettant l'étude individuelle des différentes protéines du complément.**


Démarche diagnostique
L'exploration du complément débute généralement par la mesure du CH50 et le dosage antigénique de C3 et C4.
la démarche diagnostique sera orientée différemment selon les résultats trouvés :
CH50 = N
C3c = N
C4 = N
CH50 ↗
C3c ↗
C4 ↗
CH50 = N
C3c =N
C4 ↘
CH50 ↘
Syndrome inflammatoire
Exploration de l'Inhibiteur de la C1 estérase
C3c ↘ (±)
C4 ↘
Arrêt des investigations
Activation de la voie classique
(suivre le CH50)
C3c ↘
C4 = N
C3c = N
C4 = N
Dosage protéique
- Activation de la voie alterne
- Déficit en C3, H, I
(CH50 effondré)
↘
N
Dosages spécifiques
Déficit en C1, C2, C5
C6, -7, -8, -9)
(CH50 effondré)
Dosage fonctionnel
Recherche d'Ac anti-C1-inh
Cryoglobuline
C4 Hémolytique
Angiœdème
↘
Angiœdème acquis
Phénotypage du C4
Familial
Sporadique
Maladie auto-immune ?